

# AMH-määrityksen merkitys koeputkihedelmöityshoitoa suunniteltaessa

Sofia Lagerstam

Helsingin yliopisto

Helsinki 19.2.2015

Tutkielma

[sofia.lagerstam@helsinki.fi](mailto:sofia.lagerstam@helsinki.fi)

Ohjaajat: Mervi Halttunen-Nieminen, Aila Tiitinen

HELSINGIN YLIOPISTO

HELSINGIN YLIOPISTO – HELSINGFORS UNIVERSITET

Tiedekunta/Osasto – Fakultet/Sektion – Faculty		Laitos – Institution – Department	
Lääketieteellinen tiedekunta		Klininen laitos	
Tekijä – Författare – Author			
Sofia Lagerstam			
Työn nimi – Arbetets titel – Title			
AMH-määrityksen merkitys koeputkihedelmoitushoitoa suunniteltaessa			
Oppiaine – Läroämne – Subject			
Naistentaudit ja synnytykset			
Työn laji – Arbetets art – Level	Aika – Datum – Month and year	Sivumäärä – Sidoantal – Number of pages	
Tutkielma	2/2015	25	
Tiivistelmä – Referat – Abstract			
<p>Tutkimuksessa arvioitiin AMH-määrityksen merkitystä lapsettomuuspotilaiden IVF-hoitoa suunniteltaessa. Selvitimme follikkeleiden, munasolujen, hyvälaatuisten ja pakastettujen alkoiden määrän sekä hoidon tuloksen. Näitä muuttujia verrattiin AMH- ja FSH-pitoisuuksiin eri ikä- ja diagnoosiryhmissä.</p> <p>AMH-pitoisuus korreloi hyvin yllä oleviin muuttujiin sekä käytettyyn gonadotropiinimäärään. Hoidon lopputulokseen, eli mahdollisesti hoitoalkuiseen raskauteen, määrittäminen ei yhtä selvästi näytä vaikuttavan, poikkeuksena kuitenkin potilaat joiden AMH-pitoisuus on jäänyt kokonaan alle mitattavan arvon.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords			
IVF, AMH, lapsettomuus			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited			

## Sisällysluettelo

<b>1</b>	<b>Johdanto.....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Aineisto ja menetelmät.....</b>	<b>1</b>
<b>3</b>	<b>Tulokset.....</b>	<b>2</b>
3.1	Tulokset kaikkien potilaiden osalta.....	2
3.2	Tulokset ikäryhmittäin .....	7
3.3	Tulokset diagnoosiryhmittäin.....	9
3.4	Tulokset matalan AMH-pitoisuuden ryhmästä .....	13
<b>4</b>	<b>Pohdinta.....</b>	<b>14</b>
4.1	Ikäryhmät.....	14
4.2	Diagnoosiryhmät.....	16
4.3	Matalan AMH-pitoisuuden potilaat.....	21
4.3	Yhteenveto.....	21
	<b>Lähteet.....</b>	<b>23</b>

## 1 Johdanto

Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää HYKS/Naisenlinikan potilasaineistosta, mitkä tekijät ennustavat IVF-stimulaation vastetta. Huomioimme potilaiden iän, lapsettomuuden syyn sekä AMH- ja FSH-tasot. Tulokset ovat hyödyllisiä hedelmöityshoitojen yksilöllisessä suunnittelussa ja potilasneuvonnassa. Aiheesta aikaisemmin tehtyjen tutkimusten perusteella AMH-pitoisuus kertoo ns. munasarjareservistä, josta voidaan ennustaa IVF-hoitojen tuloksellisuus [1,2].

Tutkimuksen kohteena olivat naiset, jotka tulivat seurantajakson aikana Naistenlinikalle ensimmäiseen IVF-hoitoon. Naisilta mitattiin AMH- ja FSH-arvot ennen hoidon alkua. Halusimme selvittää hoitoon käytetyn FSH-määrän, stimulaation keston, muodostuneiden munarakkulojen, kypsien munasolujen ja hyvänlaatuisten alkuiden lukumäärän sekä mahdollisen alkuiden pakastuksen. Laskimme gonadotropiinimäärän munarakkula, munasolua sekä hyvänlaatuista ja pakastettua alkia kohtaan. Katsoimme myös alkoiko tästä IVF-hoidosta raskaus ja miten raskaus eteni.

## 2 Aineisto ja menetelmät

Ensimmäiseen IVF-hoitoon 1.8.2011-31.7.2012 välisenä ajanjaksona tuli 335 naista, joiden keski-ikä oli 33,6 vuotta. Potilaiden AMH- ja FSH-arvot selvitettiin Weblabista, tai jos tutkimus oli tehty muualla, käytettiin Mirandaa kirjattua tietoa. Hoitoon käytetty gonadotropiinimäärä, stimulaation kesto sekä pakastettujen alkuiden lukumäärä selvitettiin Mirandasta.

AMH- taso oli mitattu 310 (92,6%) naiselta ennen hoitojen alkua. AMH-arvoista 10 oli mittaamattoman matala,  $<0,2\mu\text{g/l}$ . Nämä potilaat on arvioitu erikseen, eikä niitä ole sisällytetty alla oleviin diagnoosi- tai ikäryhmiin. FSH-taso oli tiedossa 324 potilaalla (96,7%), mutta määrittäminen oli usein tehty huomattavasti aiemmin. Tähän

tutkimukseen päädyttiin hyväksymään ainoastaan ne FSH-arvot, jotka olivat määritetty IVF-hoitoa edeltäneen kahdentoista kuukauden aikana (N=216; 64,5%).

Tutkimustiedoista suurin osa saatiin Filemaker-ohjelmasta. Se on Naistenklinikan IVF-rekisteri, josta löytyy tiedot kaikista munarakkulapunktioon päätyneistä IVF-hoidoista. Filemakerista löytyivät potilaan ikä, munarakkuloiden (follikkeleiden) lukumäärä, kypsien munasolujen lukumäärä, hyvänlaatuisten alkioden lukumäärä sekä tieto mahdollisesta alkionsiirrosta. Tieto raskauden alkamisesta ja sen sujumisesta löytyi osittain Filemakerista. Ne siirrot, jotka tehtiin seurantajakson loppupuolella, katsottiin Mirandaan kirjatusta sairaskertomuksista.

Tutkimusaineisto koottiin Excel-taulukoon, josta SPSS-ohjelman avulla tehtiin tarvittavat tilastoanalyysit. Aineisto tutkittiin ikä- ja diagnoosiryhmittäin. Ikäryhmät olivat alle 31-vuotiaat, 31-35-vuotiaat sekä yli 36-vuotiaat naiset. Diagnoosiryhmät olivat NUD (selittämätön lapsettomuus), male factor (miehestä johtuva), tuba (munanjohdinperäinen), endometrioosi sekä combined eli monitekijäinen lapsettomuuden syy.

## **3 Tulokset**

### **3.1 Tulokset kaikkien potilaiden osalta**

Potilaiden keski-ikä oli  $33,6 \pm 4,0$  vuotta. Nuorin potilaista oli 17,7-vuotias ja vanhin 40,8-vuotias. Ainoastaan 60 potilasta (17,9 %) oli alle 30-vuotias.

Käytetty gonadotropiinimäärä, stimulaation kesto, saatujen follikkeleiden, munasolujen sekä hyvänlaatuisten ja pakastettujen alkioden lukumäärät näkyvät ikäryhmien osalta taulukosta 1, diagnoosiryhmien osalta taulukosta 2. Ikäryhmiin verrattuna taulukossa 2 näkyvät myös hyvänlaatuisten ja pakastettujen alkioden lukumäärä, näiden ollessa riippuvaisia myös siittiöiden ominaisuuksista.

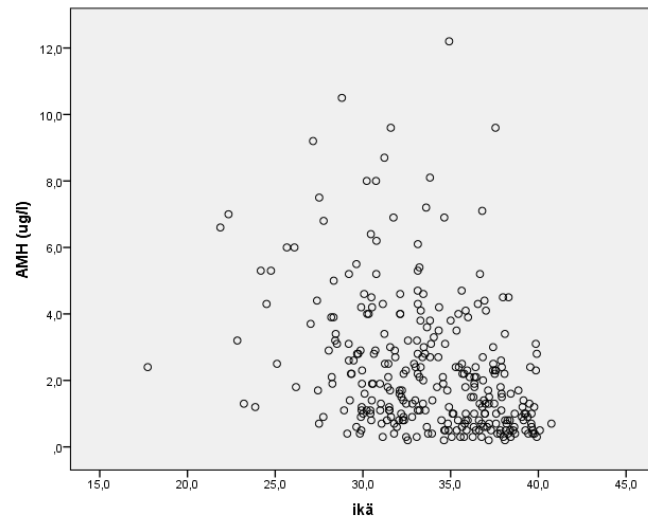
	<b>Kaikki N=335</b>	<b>&lt;31-v. N=86</b>	<b>31-35-v. N=140</b>	<b>Yli 35-v. N=109</b>
<b>Ikä</b> (vuotta)	33,6±4,0	28,4±2,5	33,4±1,5	38,0±1,7
<b>AMH</b> (µg/l)	2,3±2,1	3,3±2,3	2,4±2,1	1,6±1,5
<b>AMH &lt;0,2 µg/l</b> (kpl)	N=10	N=0	N=4	N=6
<b>FSH</b> (IU/l)	7,0±2,8	6,6±2,9	7,1±3,1	7,1±2,5
<b>Gonadotropiinimäärä</b> (IU)	1997±844	1730±843	1920±731	2306±891
<b>Stimulaation kesto</b> (päivää)	10,8±11	10,8±2,3	10,8±1,2	10,9±1,2
<b>Munasolut</b> (kpl)	9,9±6,4	11,4±6,9	10,5±6,5	7,7±5,2
<b>FSH/munasolu</b> (IU/kpl)	411±628	280±449	344±543	605±794

**Taulukko 1.** Koko potilasaineiston ja eri ikäryhmien tulokset (keskiarvo ja keskihajonta).

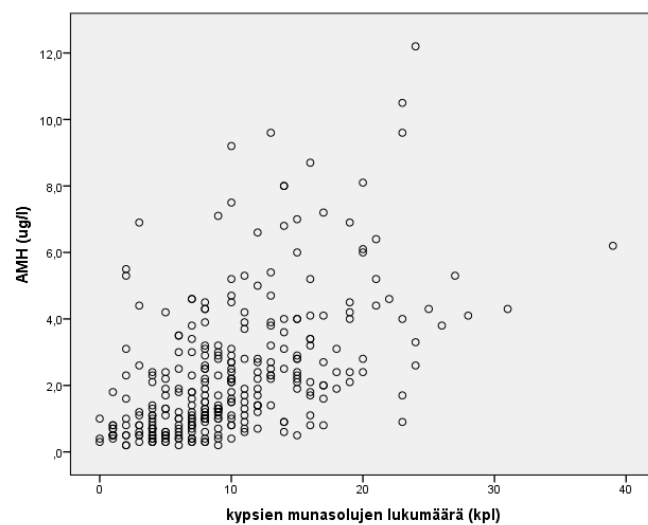
	<b>Endo- metrioosi N=47</b>	<b>Tuba N=26</b>	<b>Male N=60</b>	<b>Anovulaatio N=19</b>	<b>Combined N=26</b>	<b>NUD N=155</b>
<b>Ikä</b> (vuotta)	33,8±3,3	32,9±4,2	33,4±4,1	31,5±3,8	31,8±4,1	34,4±3,7
<b>AMH</b> (µg/l)	1,5±1,2	2,3±2,0	2,2±1,8	5,3±3,1	3,2±2,8	2,1±1,7
<b>AMH &lt;0,2 µg/l</b> (kpl)	N=2	N=1	N=3	N=1	N=0	N=3
<b>FSH</b> (IU/l)	8,2±4,2	6,8±2,7	6,4±1,8	4,9±2,6	6,0±2,1	7,3±2,6
<b>Gonadotropiini- määrä</b> (IU)	2372±1011	1887±773	1878±723	1775±898	1787±656	2020±839
<b>Stimulaation kesto</b> (päivää)	10,9±1,5	10,5±1,1	10,8±1,4	11,8±3,4	11,0±1,8	10,7±1,3
<b>Munasolut</b> (kpl)	8,5±6,1	9,2±5,2	9,6±5,0	11,0±6,4	10,9±8,8	10,1±6,6
<b>FSH/munasolu</b> (IU/kpl)	604±893	550±956	318±418	304±398	331±306	397±589
<b>Normaalit alkiot</b> (kpl)	3,1±3,5	4,0±3,4	2,8±2,4	3,5±2,7	4,1±3,9	3,7±3,6
<b>FSH/normaali alkio</b> (IU/kpl)	1339±1312	788±842	1018±840	799±674	903±782	934±875
<b>Pakastetut alkiot</b> (kpl)	2,5±3,4	3,5±3,4	2,2±2,6	3,0±2,9	3,2±4,0	2,9±3,5
<b>FSH/pakastettu alkio</b> (IU/kpl)	1114±1149	601±665	968±895	920±971	642±572	788±787

**Taulukko 2.** Diagnoosiryhmittäin keskiarvo ja keskihajontana.

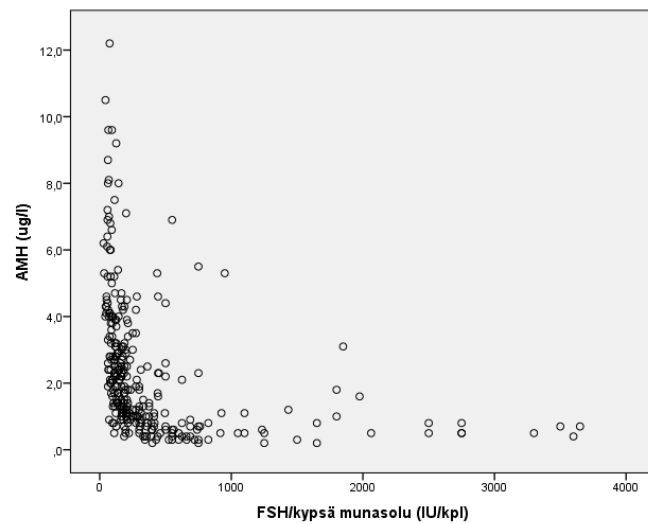
AMH-pitoisuuden suhde saatuihin potilaiden ikään on esitetty kuvassa 1 ja suhde kypsien munasolujen lukumäärään sekä käytettyyn gonadotropiinimäärään saatua munasolua kohti on esitetty kuvissa 2 ja 3.



**Kuva 1.** AMH-pitoisuuden suhde potilaiden ikään kaikkien potilaiden osalta. AMH-pitoisuus oli ennen hoidon alkua määriteltä 310:lta (92,6 %) potilaalta. Näistä 10 kpl oli  $<0,2 \mu\text{g/l}$ . AMH-pitoisuuksien keskiarvo oli  $2,3 \pm 2,1 \mu\text{g/l}$ , matalin mitattu arvo oli  $0,2 \mu\text{g/l}$  sekä korkein arvo  $12,2 \mu\text{g/l}$ .

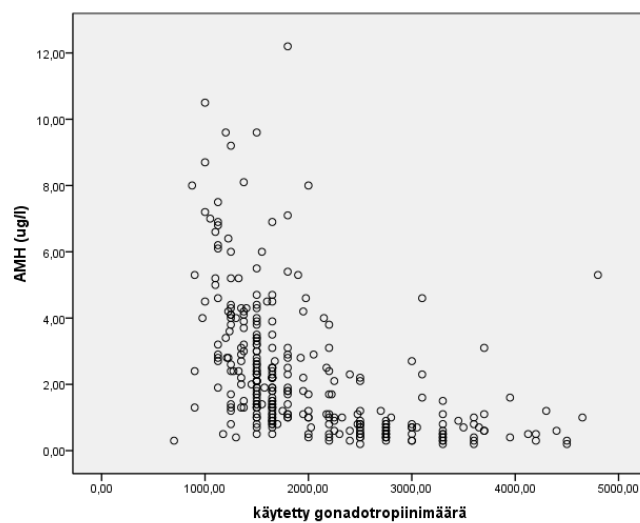


**Kuva 2.** AMH-pitoisuuden suhde saatuihin munasolujen lukumäärään.



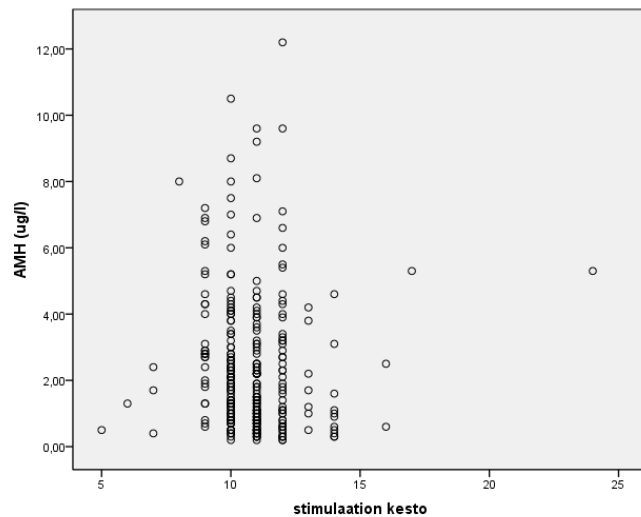
**Kuva 3.** AMH-pitoisuuden suhde käytettyyn gonadotropiinimäärään saatua munasolua kohti.

AMH-pitoisuutta vertailtiin myös hoidon aikana käytettyyn gonadotropiinimäärään sekä stimulaation keston ja tulokset ovat kuvissa 4 ja 5.



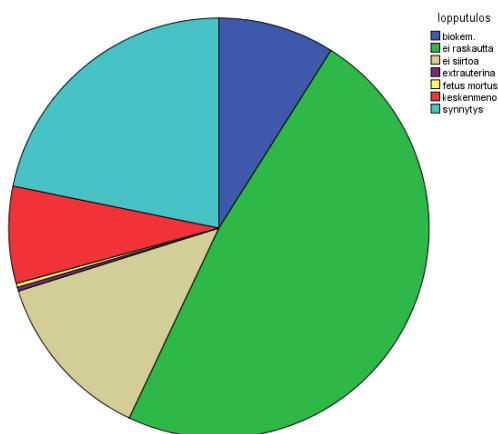
**Kuva 4.** AMH-pitoisuus suhteessa hoidon aikana käytettyyn gonadotropiinimäärään.





**Kuva 5.** AMH-pitoisuuden suhde stimulaation keston kaikkien potilaiden osalta.

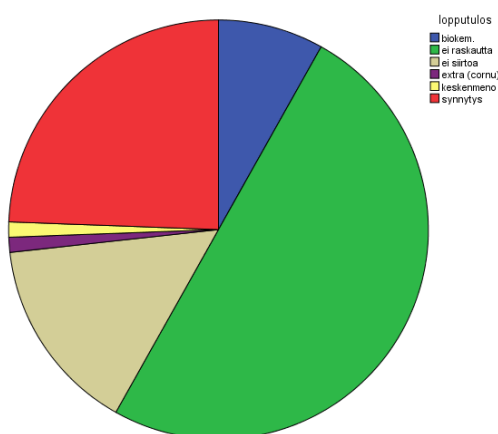
Hoidon lopputulos oli kaikilta potilailta tiedossa. Kliininen raskaus todettiin 98 (29,3%) siirron jälkeen. Näistä täysiaikaiseen synnytykseen päättyi 73 kpl (21,8%). Varhaisraskauden keskenmeno todettiin 25 tapauksessa (7,5%). Biokemiallinen, eli hyvin matala hCG-arvo mitattiin 30 siirron jälkeen (9,0%). Raskaus ei alkanut 161:lää naisella (44,1%). Kohdunulkoinen raskaus oli yhdellä ja fetus mortuus yhdellä naisella (0,3%). Siirtoon ei päästy ollenkaan 44 tapauksessa (13,1%)(kuva 6). Kuitenkin tässä huomioitava se, että kahden potilaan kohdalla IVF-hoito suoritettiin syöpään sairastuneelle potilaalle lähinnä fertiliteetin säilyttämiseksi. Näiden kahden potilaan kohdalla ei alkion siirtoon siis alun perin pyrittykään mutta ne on sisällytetty yllä oleviin tuloksiin kaikkien potilaiden osalta.



**Kuva 6.** Hoidon lopputulos kaikkien potilaiden osalta.

### 3.2 Tulokset ikäryhmittäin

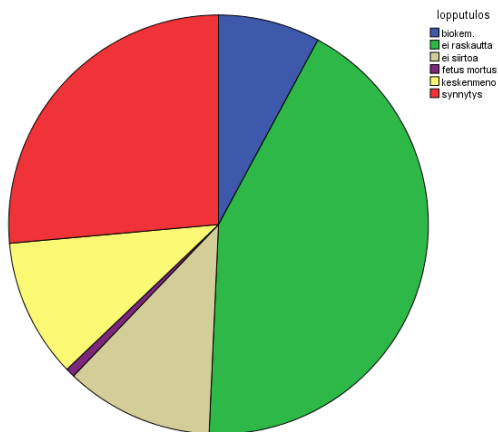
Alle 30-vuotiaiden ikäryhmässä (keski-ikä  $28,4 \pm 2,5$  v) AMH-pitoisuus oli määritetty 76 potilaalta (88,4%). Vaihteluvälin ollessa  $0,4\text{--}10,5$   $\mu\text{g/l}$  ei tässä ryhmässä ollut yhtäkään potilasta jonka AMH-pitoisuus oli hoitojen alkaessa mittaamattoman matala ( $<0,2$   $\mu\text{g/l}$ ). Kliininen raskaus todettiin 22 naisella (25,6%). Näistä synnytykseen päätyi 21 (24,4%) raskautta ja keskenmenoon 1 (1,2%) raskaus. Biokemiallinen hCG-arvo todettiin 7 naisella (8,1%). Siirtoon ei päästy 13 tapauksessa (15,1%). Tuloksettomia siirtoja tehtiin 43 (50%). Alle 30-vuotiaiden ryhmään kuitenkin kuuluvat ne kaksi potilasta, joille IVF-hoito tehtiin fertiliteetin säilyttämiseksi syöpähoitoja edeltävästi. Näissä kahdessa tapauksessa alkion siirto ei ollut tavoitteena. Alle 30-vuotiaiden potilaiden lopputulosten jakauma on esitetty kuvassa 7.



**Kuva 7.** Hoidon lopputuloksen jakauma alle 30-vuotiaiden potilaiden osalta.

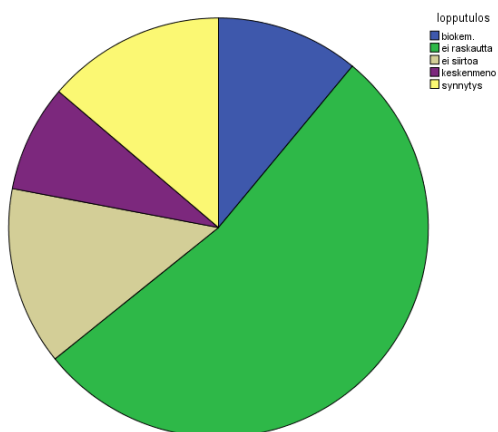
Ikäryhmässä 31–35-vuotiaat potilaat (keski-ikä  $33,4 \pm 1,5$  v) AMH-pitoisuus oli määritetty 124 potilaalta (88,6 %) ja näiden arvojen vaihteluväli oli  $0,2\text{--}12,2$   $\mu\text{g/l}$ . Neljällä potilaalla AMH oli  $<0,2$   $\mu\text{g/l}$ . Kliininen raskaus todettiin 53 naisella (37,9%). Näistä synnytykseen päätyi 37 (26,4%) ja varhaisraskauden keskenmenoon 15 (10,7%). Ainoa fetus mortuus ilmeni tässä ryhmässä, tämä tapahtui H33+0 ja sikiökuoleman taustalla oli hepatogestoosi. Biokemiallista hCG-arvoa ei tässä ryhmässä todettu yhdelläkään potilaalla. Siirtoon ei päästy 16

tapauksessa (11,4%). Tuloksettomia siirtoja tehtiin 60 (42,9%). Tämän ryhmän potilaiden lopputulosten jakauma näkyy kuvassa 8.



**Kuva 8.** Hoidon lopputuloksen jakauma 31-35-vuotiaiden potilaiden osalta.

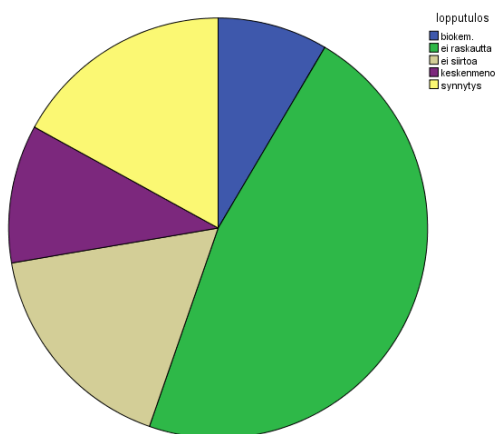
Ikäryhmässä 36-vuotiaat ja sitä vanhemmat potilaat (keski-ikä  $38,0 \pm 1,7$  v) AMH-pitoisuus oli määritelty 100 potilaalta (91,7 %) ja näiden vaihteluväli 0,2-9,6 µg/l. Kuudella potilaalla AMH oli  $<0,2$  µg/l. Kliininen raskaus todettiin 24 naisella (22,0%). Näistä synnytykseen päätyi 15 (13,8%) ja varhaisraskauden keskenmenoon 9 (8,3%). Biokemiallinen hCG-arvo todettiin 12 potilaalla (11,0%). Siirtoon ei päästy 15 tapauksessa (13,8%). Tuloksettomia siirtoja tehtiin 58 (53,2%). Näiden potilaiden osalta hoidon lopputulokset näkyvät kuvassa 9.



**Kuva 9.** Hoidon lopputuloksen jakauma yli 35-vuotiaiden potilaiden osalta.

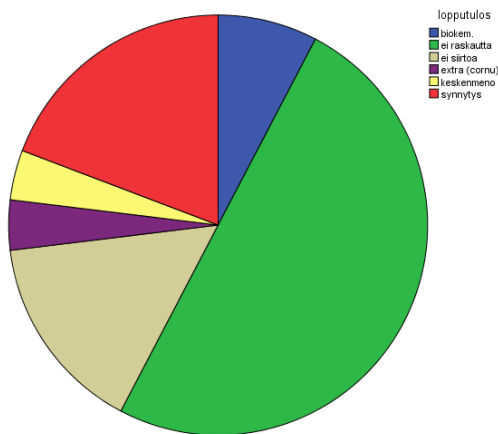
### 3.3 Tulokset diagnoosiryhmittäin

Diagnoosiryhmään endometrioosi kuului 47 potilasta (14,0 %). AMH-pitoisuus oli määritetty 39 potilaalta (83,0 %) ja vaihteluväli oli 0,2-5,2 µg/l. Mittaamattoman matalia AMH-arvoja oli kahdella potilaalla. Kliininen raskaus todettiin 13 naisella (27,6%). Näistä synnytykseen päätyi 8 (17,0%) ja varhaiseen keskenmenoon 5 (10,6%). Biokemiallinen hCG-arvo todettiin 4 naisella (8,5%). Siirtoon ei päästy 8 tapauksessa (17,0%). Tuloksettomia siirtoja tehtiin 22 (46,8%). Ryhmän lopputulosten jakauma on kuvassa 10.



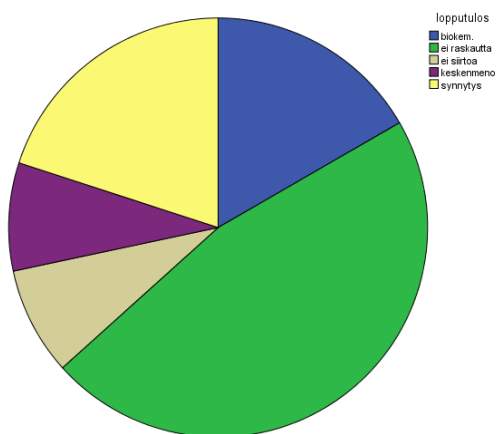
**Kuva 10.** Hoidon lopputuloksen jakauma diagnoosiryhmässä endometrioosi.

Diagnoosiryhmään tuba kuuluvat ne potilaat (N=26), joiden lapsettomuuden syynä oli munajohdinvika. Ryhmän 22 potilaalta (84,6 %) AMH-taso oli määritetty ja vaihteluväli oli 0,2-7,5 µg/l. Mittaamattoman matala AMH-arvo oli yhdellä potilaalla. Kliininen raskaus todettiin 6 naisella (23,1%). Näistä synnytykseen päätyi 5 (19,2%) ja varhaisraskauden keskenmenoon 1 (3,8%). Tässä ryhmässä oli tutkimuksen ainoa kohdunulkoinen raskaus. Biokemiallinen hCG-arvo todettiin 2 naisella (7,7%). Siirtoon ei päästy 4 tapauksessa (15,4%). Tuloksettomia siirtoja tehtiin 13 (50,0%). Tämän diagnoosiryhmän osalta lopputulosten jakauma näkyy kuvassa 11.



**Kuva 11.** Hoidon lopputuloksen jakauma diagnoosiryhmässä tuba.

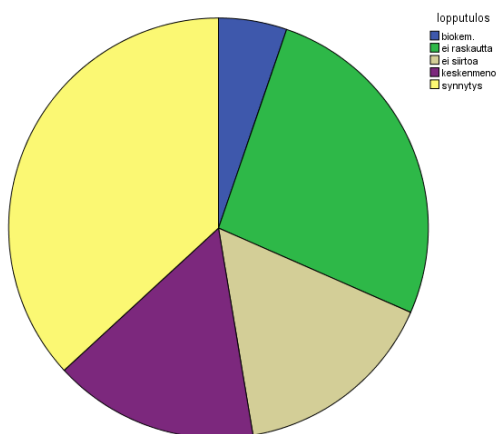
Diagnoosiryhmään male kuuluvat ne potilaat, joiden lapsettomuus aiheutui miehestä johtuvista syistä (N=60). AMH-pitoisuus oli määriteltä 53 potilaalta (88,3 %). Näiden vaihteluväli oli 0,2-9,6 µg/l, mittaamattoman matala arvo oli kolmella potilaalla. Kliininen raskaus todettiin 17 naisella (28,3%). Näistä synnytykseen päätyi 12 (20,0%) ja varhaisraskauden keskenmenoon 5 (8,3%). Biokemiallinen hCG-arvo todettiin 10 naisella (16,7%). Siirtoon ei päästy 5 tapauksessa (8,3%). Tuloksettomia siirtoja tehtiin 28 (46,7%). Ryhmän lopputulosten jakauma on esitetty alla olevassa kuvassa 12.



**Kuva 12.** Hoidon lopputuloksen jakauma diagnoosiryhmässä male.

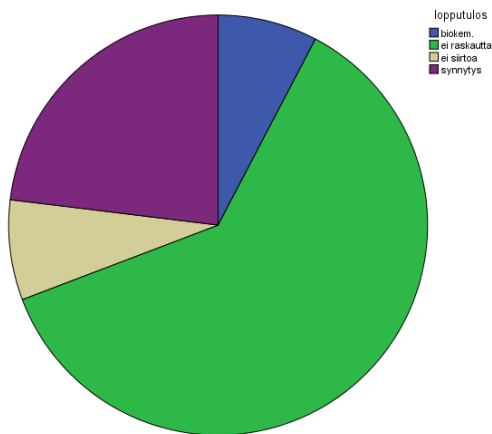
Diagnoosiryhmään anovulaatio kuuluvat ne potilaat, joiden lapsettomuuden syynä oli munarakkulan kypsymisen häiriö (N=19). Tähän ryhmään kuuluivat diagnoosit

PCO (10 kpl), anovulaatio (8 kpl) sekä hypogonadotrooppinen hypogonadismi (1 kpl). AMH-pitoisuus oli määritelty 17 potilaalta (89,5 %) joista vaihteluväli oli 1,0-10,5 µg/l. Yhdellä potilaalla AMH-pitoisuus oli mittaamattoman matala. Kliininen raskaus todettiin 10 naisella (52,6%). Näistä synnytykseen päätyi 7 (36,8%) ja keskenmenoon 3 (15,8%). Biokemiallinen hCG-arvo todettiin yhdellä naisella (5,3%). Siirtoon ei päästy 3 tapauksessa (15,8%). Tuloksettomia siirtoja tehtiin 5 (26,3%). Hoidon lopputulosten jakauma on esitetty kuvassa 13.



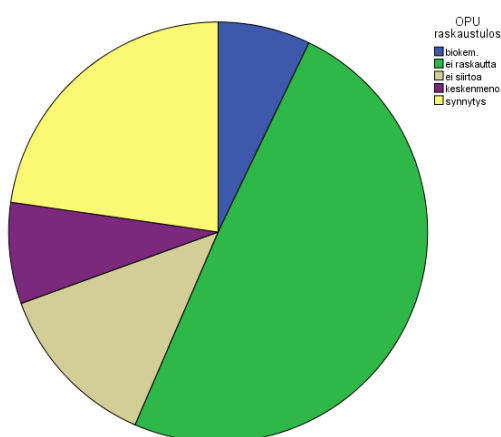
**Kuva 13.** Hoidon lopputuloksen jakauma diagnosoisryhmässä anovulaatio

Diagnosoisryhmään combined kuuluivat ne potilaat, joiden lapsettomuuden taustalla oli sekä miehestä että naisesta aiheutuvia tekijöitä (N=26). AMH-pitoisuus oli määritetty 25 potilaalta (96,2 %), vaihteluväli oli 0,4-12,2 µg/l. Mittaamattoman matalia AMH-arvoja ei ollut yhdelläkään potilaalla. Kliininen raskaus todettiin 6 naisella (23,1%). Näistä kaikki päättyivät synnytykseen eikä ryhmässä ollut yhtään keskenmenoa. Biokemiallinen hCG-arvo todettiin 2 naisella (7,7%). Siirtoon ei päästy 2 tapauksessa (7,7%). Tuloksettomia siirtoja tehtiin 16 (61,5%). Diagnosoisryhmän lopputulokset näkyvät kuvassa 14.



**Kuva 14.** Hoidon lopputuloksen jakauma diagnoosiryhmässä combined.

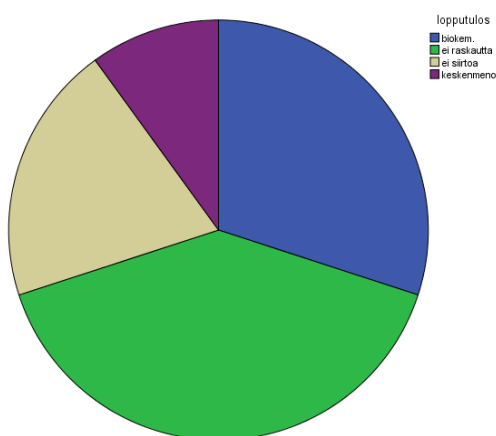
Diagnoosiryhmään NUD kuuluivat ne potilaat, joiden lapsettomuudelle ei tutkimuksissa löydetty selvää syytä (N=155). AMH-pitoisuus oli määritelty 142 potilaalta (91,0 %), ja näiden vaihteluväli oli 0,2-8,1 µg/l. Mittaamattoman matalia AMH-arvoja (AMH<0,2 µg/l) oli 3 kpl. Kliininen raskaus todettiin 47 naisella (30,5%). Näistä synnytykseen päätyi 35 (22,7%) ja keskenmenoon 11 (7,1%). Yksi alkanut raskaus päättyi fetus mortukseen raskausviikolla 33+0 (0,6%). Biokemiallinen hCG-arvo todettiin 11 naisella (7,1%). Siirtoon ei päästy 20 tapauksessa (13,0%). Tuloksettomia siirtoja tehtiin 76 (49,4%). Hoidon lopputuloksen jakauma diagnoosiryhmässä NUD näkyy kuvassa 15.



**Kuva 15.** Hoidon lopputuloksen jakauma diagnoosiryhmässä NUD.

### 3.4 Tulokset matalan AMH-pitoisuuden ryhmästä

Tämä ryhmä koostuu potilaista joiden AMH-pitoisuus oli mittaamattoman matala, <0,2 µg/l. Kliininen raskaus todettiin yhdellä naisella (10,0%), mutta se päättyi varhaiseen keskenmenoon. Biokemiallinen hCG-arvo todettiin 3 naisella (30,0%). Siirtoon ei päästy kahdessa tapauksessa (20,0%). Tuloksettomia siirtoja tehtiin 4 (40,0%). Tämän ryhmän osalta hoidon lopputulokset on esitetty kuvassa 16.



**Kuva 16.** Hoidon lopputuloksen jakauma matalan AMH-pitoisuuden ryhmässä.

Taulukkoon 3 on koottu kaikkien eri potilasryhmien lopputulokset sekä ryhmän keskimääräinen AMH-pitoisuus.

	AMH (µg/l)	Raskaus (%)	Synnytys (%)	Kesken- meno (%)	Biokem. raskaus(%)	Ei siirtoa (%)	Ei raskautta (%)
<b>Kaikki</b>	2,3	29,3	21,8	7,5	9,0	13,1	44,1
<b>Alle 31- vuotiaat</b>	3,3	25,6	24,4	1,2	8,1	15,1	50,0
<b>31-35- vuotiaat</b>	2,4	37,9	26,4	10,7	-	11,4	42,9
<b>Yli 35-vuotiaat</b>	1,6	22,0	13,8	8,3	11,0	13,8	53,2
<b>NUD</b>	2,1	30,5	22,7	7,1	7,1	13,0	49,4
<b>Endometrioosi</b>	1,5	27,6	17,0	10,6	8,5	17,0	46,8
<b>Tuba</b>	2,3	23,1	19,2	3,8	7,7	15,4	50,0
<b>Male</b>	2,2	28,3	20,0	8,3	16,7	8,3	46,7
<b>Combined</b>	3,2	23,1	23,1	-	7,7	7,7	61,5
<b>Muut</b>	5,0	45,5	31,8	13,6	4,5	22,7	27,3
<b>AMH&lt;0,2 µg/l</b>	<0,2	10,0	-	10,0	30,0	20,0	40,0

**Taulukko 3.** Hoidon lopputuloksen jakauma (%) kaikkien potilaiden osalta eri ikä- ja diagnosoisiryhmissä.



## 4 Pohdinta

Ikäryhmittäin tarkasteltuna saatujen munasolujen määrä on hoitovasteen paras muuttuja. Taulukoiden selkiyttämiseksi taulukosta 1 on jätetty pois käytetty gonadotropiinimäärä, follikkeleiden sekä hyvänlaatuisten ja pakastettujen alkuiden lukumäärät. Follikkeleiden lukumäärät ovat huomattavassa määrin punktiotoimenpidettä suorittavasta lääkaristä kiinni ja hyvänlaatuisten sekä pakastettujen alkuiden lukumääriin vaikuttavat paljolti siittiöiden laatu. Taulukkoon 2 on koottu tulokset diagnoosiryhmittäin. Siinä näkyvät myös gonadotropiinimäärät ja hyvänlaatuiset sekä pakastetut alkiot. Myöskään tässä ei yllä mainituista syistä johtuen follikkeleiden lukumääriä ole esitetty.

Tutkimuksen tavoitteena oli määrittää AMH-pitoisuus kaikilta ensimmäiseen IVF-hoitoon tulevilta potilailta ja arvioida määrittämisen merkitys hoidon toteutuksessa ja onnistumisessa. AMH-määrittäminen oli toteutettu ja tulokset tiedossa suhteellisen hyvin, 92,6%:ssa kaikista hidoista. FSH-arvon osalta päädyimme hyväksymään määrittäminen, jotka oli tehty vuoden sisällä (64,5%), sillä FSH-arvoissa tapahtuu spontaania fluktuaatiota ja iän myötä tasot nousevat [3,4,5].

FSH-arvoissa tapahtuu myös spontaania fluktuaatiota kuukautiskierron aikana [4]. Tutkimukseen sisällytetyt arvot oli mitattu alkukierrosta. Muutaman potilaan osalta FSH-pitoisuus oli vaihdellut mittauskerrasta toiseen ja näissä tapauksissa huomioitiin arvoista korkein. AMH-arvot eivät vastaavalla tavalla fluktuoi kuukautiskierron aikana [6], mikä osaltaan helpottaa AMH-määrittämisen käyttöä munasarjareservin arvioinnissa IVF-hoitojen aikana.

### 4.1 Ikäryhmät

Suomessa julkisessa terveydenhuollossa koeputkihedelmöityshoitoon pääsee alle 40-vuotiaat naiset. Oman tutkimuksemme ensihoitoon tulleiden potilaiden keski-ikä oli 33,6 vuotta, ikäryhmässä yli 35-vuotiaat oli 109 naista ja 39 vuotta täyttäneitä oli 28. Tämän perusteella voidaan odottaa AMH-arvojen olevan

matalahkot ja FSH-arvojen taas korkeahkot [3,5,7], kuten ne myös tuloksia katsoessa vaikuttavat olevan. AMH-pitoisuuksien keski-arvo oli 2,3 µg/l ja FSH-pitoisuuksien 7,0 IU/l. Kuten taulukosta 1 näkyy, niin AMH-pitoisuus on korkein nuoremmilla potilailla ja laskee iän myötä. FSH-pitoisuuksien osalta tilanne oli päinvastainen ja matalimmat pitoisuudet löytyivät keskimäärin nuorempien potilaiden joukosta ja vanhemmilla potilailla taas oli korkeimmat FSH-arvot. Kirjallisuuden perusteella tämä oli varsin odotettavissa oleva tulos sekä AMH- että FSH-pitoisuuden osalta [3,5,7]. Huomioitava on kuitenkin, että ikäryhmässä 31-35-vuotiaat keskimääräinen AMH-pitoisuus oli 2,4 µg/l ja ikäryhmässä yli 35-vuotiaat se oli selvästi matalampi 1,6 µg/l.

Kuten taulukosta 1 näkyy, hoitovaste mitattuna saatuna munasoluina laskee kun siirrytään ikäryhmissä ylöspäin. Samalla myös hoidossa käytetty gonadotropiinimäärä nousee. Tämä puolestaan tarkoittaa sitä, että myös hoitovaste mitattuna käytettynä gonadotropiinimääränä saatua munasolua kohti nousee kun siirrytään ikäryhmissä ylöspäin. Tietyn hoitovasteen, esimerkiksi munasolujen lukumäärän, aikaansaamiseksi vaaditaan siis suurempia gonadotropiiniannoksia. Tästä huolimatta hoidon lopputulos vanhemmissa ikäryhmissä oli huonompi kuin nuorempien kohdalla.

AMH-pitoisuus suhteutettiin myös hoidon aikana saatuihin munasolujen lukumääriin sekä gonadotropiinimäärään saatua munasolua kohti. Taulukoista 1 ja 2 sekä kuvasta 2 näkyy, että mitä matalampi AMH-pitoisuus potilaalla on sitä pienempi on saatujen munasolujen lukumäärä. Mitä matalampi AMH-pitoisuus on, niin sitä enemmän tarvitaan myös gonadotropiinia yhden munasolun aikaan saamiseksi. Tämäkin oli odotettavissa aiheesta jo tehtyjen tutkimusten perusteella [8]. Hoitovaste huononee AMH-pitoisuuden laskiessa siitä huolimatta, että näillä potilailla hoitoon käytetty gonadotropiinimäärä on suhteessa suurempi.

FSH-pitoisuuksien osalta tilanne on päinvastainen yllä olevaan verrattuna: mitä korkeampi FSH-pitoisuus potilaalla on, niin sitä matalampi on hoidosta saatu follikkeleiden, munasolujen tai alkioden lukumäärä. Tämä lukumäärä nousee

kaikkien mitattujen muuttujien osalta sitä mukaan kun FSH-pitoisuus laskee. Vastaavalla tavalla hoitoon käytetty gonadotropiinimäärä per saatu follikkeli, munasolu sekä alkio laskevat sitä mukaan kun potilaan FSH-pitoisuus laskee, eli mitä matalampi FSH-pitoisuus potilaalla on, sitä parempi on hoitovaste. Nämäkin tulokset olivat varsin odotettavissa aiheesta aikaisemmin tehtyjen tutkimusten perusteella [9].

Hoidon lopputulos kaikkien potilaiden osalta näkyy kuvassa 6. Kaikkien potilaiden osalta hoito päättyi synnytykseen 21,8% tapauksia, mutta 13,1% ei alkion siirtoon päästy ollenkaan. Eri ikäryhmissä vastaavat osuudet olivat: alle 31-vuotiaat 24,4% ja 15,1%, 31-35-vuotiaat 26,4% ja 11,4%, yli 35-vuotiaat 13,8% ja 13,8%. Tästä nähdään, että lopputulokset sekä alle 31-vuotiaiden että 31-35-vuotiaiden ryhmässä ovat varsin samaa tasoa ja vastaavat myös kohtalaisen hyvin koko aineiston keskiarvoja. Yli 35-vuotiaiden ryhmässä puolestaan varsinkin synnytykseen päätyneet hoidot eroavat muista ryhmistä. Huomioitavaa tässä on, että näitä tuloksia ei ole suhteutettu yksittäisen potilaan AMH-pitoisuuteen vaan tämä jaottelu perustuu ainoastaan potilaiden ikään. Pääsääntöisesti kuitenkin, kuten yllä jo todettu, AMH-pitoisuus laskee iän myötä ja näin ollen on myös varsin odotettavissa vanhimpien potilaiden hoidon ennusteen olevan huonoin. Vaikka AMH-pitoisuus 31-35-vuotiaiden keskuudessa myös on matalampi kuin tätä nuoremmilla, ei tämä suoraan näy hoidon lopputuloksista. Ilmeisesti tässä ero pitoisuuksien välillä on vielä pieni ja sitä pystytään kompensoimaan suuremmilla gonadotropiinimäärillä hoidon aikana (katso myös Taulukko 1).

## **4.2 Diagnoosiryhmät**

Diagnoosiryhmissä yhteys iän ja AMH- sekä FSH-pitoisuuden välissä ei vaikuta olevan aivan yhtä selvä kuin ikäryhmittäin tarkasteltuna (Taulukko 2). Tämän arvioimisessa pitää ottaa huomioon myös diagnoosin taustalla olevat sairaudet ja niiden suora vaikutus potilaan AMH-pitoisuuteen.

Ryhmässä NUD lapsettomuuden syy on jäänyt epäselväksi. Koska tässä ei selvää taustasairautta ole voitu todistaa, ei myös yksiselitteistä selitystä potilaiden AMH-pitoisuuteen tässä ryhmässä ole. Voidaan olettaa tämän ryhmän potilaiden AMH- ja FSH-pitoisuuden sekä mitattujen tulosmuuttujien olevan varsin lähellä koko tutkimuksen keskiarvoa. Tarkemmin tarkasteltuna (Taulukko 2) tämä myös varsin hyvin toteutuu sekä hormonipitoisuuksien, mitattujen tulosmuuttujien sekä käytetyn gonadotropiinimäärän suhteen.

Endometrioosi itsessään on aiheesta tehtyjen tutkimusten perusteella yksi matalan AMH-pitoisuuden aiheuttaja [10]. Toisaalta osa tutkimuksista osoittaa, että endometrioosipotilaiden matalat AMH-pitoisuudet riippuvat endometrioosin hoidosta, eikä itse endometrioosista [11]. Tämän tutkimuksen endometrioosipotilaista osa oli läpikäynyt endometrioosin operatiivisen hoidon ja tämä siis on voinut laskea kyseisten potilaiden AMH-pitoisuutta [11]. Koska endometrioosia esiintyi tasaisesti kaikissa ikäryhmissä on ymmärrettävää, että AMH-pitoisuuden suora yhteys ikään ei ole aivan yhtä selvä kuin yllä olevissa tapauksissa taustalla olevan diagnoosin aiheuttaessa selviä muutoksia potilaiden AMH-pitoisuuksiin.

Diagnoosiryhmässä tuba potilaiden keski-ikä ja AMH- sekä FSH-pitoisuus ovat suhteellisen lähellä koko aineiston keskiarvoa. Aiheesta aiemmin tehdyissä tutkimuksissa tubadiagnoosin on todettu jossain määrin vaikuttavan potilaiden AMH- tai FSH-pitoisuuteen, suuremmissa määrin mikäli tähän on operatiivinen hoito suoritettu [12]. Tässä tutkimuksessa ei ole otettu huomioon munatorviin mahdollisesti kohdistuneita toimenpiteitä, joten tämän vaikutusta potilaiden AMH-pitoisuuksiin ja hoitovasteisiin ei pystytä arvioimaan. Ryhmän potilaiden hoitovastetta voidaan arvioida mitatun AMH-pitoisuuden perusteella, ja näiltä osin tulokset vastaavat varsin hyvin AMH-pitoisuuden mukaista odotettavissa olevaa tulosta.

Ryhmässä male lapsettomuuden taustalla on miehestä johtuvia tekijöitä. AMH-pitoisuuden pitäisi olla koko tutkimuksen keskiarvoa korkeampi tai vähintään

samalla tasolla. Havaitimme, että kaikkien potilaiden AMH-pitoisuus on  $2,3 \pm 2,1$  ja ryhmässä male puolestaan  $2,2 \pm 1,8$ , eikä ero ollut tilastollisesti merkittävä. Taulukoista 1 ja 2 ilmenee, että tämän diagnoosiryhmän potilaiden hedelmöityshoidon tulos oli koko potilasaineiston keskiarvoa heikompi kaikkien mitattujen muuttujien (follikkeleiden, munasolujen ja alkoiden) osalta. Tosin myös hoidossa käytetty gonadotropiinimäärä oli keskimääräistä pienempi, samoin käytetty gonadotropiinimäärä saatua follikkeliä ja munasolua kohti oli selvästi keskimääräistä pienempi. Tätä diagnoosiryhmää tarkasteltaessa on huomioitava, että ainoastaan seitsemän potilaan (11,7%) hoitomuoto oli IVF-maljahedelmöitys ja kaikkien muiden (N=53) ICSI eli munasolut hedelmöitettiin mikroinjektion avulla. Erilaisten siittiöpoikkeavuuksien ollessa kyseessä saattaa siittiöiden hedelmöittämiskyky olla alentunut. Näin ollen saatujen hyvänlaatuisten sekä pakastettujen alkoiden lukumäärä voi olla pienempi kuin mitä AMH-pitoisuuden tai saatujen follikkeleiden ja munasolujen perusteella odottaisi. Tätä hedelmöittämisongelmaa tukee myös tieto siitä, että jokaista saatua alkiota kohti käytetty gonadotropiinimäärä on suurempi kuin AMH-pitoisuuden perusteella odottaisi sekä myös suurempi kuin useimpien muiden diagnoosiryhmän kohdalla joissa AMH-pitoisuus on tätä ryhmää matalampi. Hoidon lopputulosta tarkasteltaessa (Taulukko 3) kuitenkin selviää, että kliniseen raskauteen päättyi suurempi osa (28,3%) kuin muissa diagnoosiryhmissä. Tämä voi selittyä sillä, että tässä ryhmässä naiset ovat terveitä ja heillä on terve kohtu alkion kiinnittymiselle.

Verrattuna diagnoosiryhmään male, ryhmässä combined lapsettomuuden syynä oli sekä miehestä että naisesta johtuvat tekijät. Ryhmässä combined potilaiden keski-ikä oli 1,6 vuotta alhaisempi kuin ryhmässä male ollen  $31,8 \pm 4,1$  vuotta. Iän on todettu vaikuttavan suoraan potilaiden AMH-pitoisuuksiin. Osin tästä johtuen ryhmän combined potilaiden keskimääräinen AMH-pitoisuus voi olla ryhmän male korkeampi. Toisaalta, koska tähän ryhmään kuuluvat ne potilaat joiden lapsettomuuden syynä oli sekä naisesta että miehestä johtuvia tekijöitä, pitäisi naisesta johtuvien tekijöiden laskea tämän ryhmän keskimääräistä AMH-pitoisuutta enemmän kuin tässä tapauksessa on tehnyt. Tässäkin arvoilla on varsin suuri keskihajonta mikä vaikuttaa tulosten luotettavuuteen. Myöskään naisten

lopullista diagnoosia ei tässä ole otettu huomioon, minkä perusteella ei myös luotettavasti voida arvioida tämän vaikutusta ryhmän keskimääräiseen AMH-pitoisuuteen. Saatujen munarakkuloiden, munasolujen sekä alkoiden lukumäärä sekä käytetty gonadotropiinimäärä suhteessa näihin vaikuttaa Taulukon 2 perusteella vastaavan varsin hyvin AMH-pitoisuuden perusteella odotettavissa olevaa tulosta. Tulokset tässä ryhmässä ovat siis keskimääräistä paremmat ja lähtötilanteen AMH-pitoisuus myös keskiarvoa korkeampi.

Diagnoosiryhmään anovulaatio kuuluvilla potilailla on hyvin korkea AMH-pitoisuus muihin ryhmiin verrattuna. Tämäkin kuitenkin selittyy pitkälti itse taustasairauksien vaikutuksella AMH-pitoisuuteen. Ryhmässä 10 naisella (52,6%) lapsettomuuden taustalla on PCO, muilla 9 naisella on muista syistä johtuva tai määrittämätön anovulaatio. Aikaisemmissa tutkimuksissa PCO:n on puolestaan suoraan todettu nostavan AMH-pitoisuuksia [7,13]. Itse IVF-hoidon aikana korkeahko AMH-pitoisuus otetaan huomioon hoitoa suunniteltaessa, ja näiden potilaiden hoidossa käytetty gonadotropiinimäärä on myös pienempi kuin muissa ryhmissä. Pienemmästä gonadotropiinimäärästä huolimatta tämän ryhmän potilaiden lopputulokset ovat muita ryhmiä paremmat.

Tutkimusjakson aikana kahdella potilaalla toteutettiin IVF-hoito hedelmällisyyden säilyttämiseksi. Potilaat olivat nuoria (17,7v sekä 29,2v) syöpäpotilaita. Heidän AMH-tasonsa oli  $3,8 \pm 2,0$ . Vain nuoremmalla potilaalla saatiin hyvänlaatuisia alkioita pakastettua 2 kpl myöhempää käyttöä varten.

Diagnoosiryhmittäinkin tarkasteltuna AMH- ja FSH-pitoisuuksien yhteys saatuihin follikkeleiden, munasolujen sekä hyvänlaatuisten ja pakastettujen alkoiden lukumääriin jatkuu suurilta osin kuten ikäryhmissä on jo todettu: mitä matalampi AMH-pitoisuus, sitä huonompi oli lopputulos. Vastaavalla tavalla lopputulos oli sitä huonompi mitä korkeampi FSH-pitoisuus. Käytetyn gonadotropiinin määrä jokaista saatua follikkeliä, munasolua sekä hyvänlaatuista ja pakastettua alkioita kohtaan ei diagnoosiryhmittäin tarkasteltuna vaikuttanut olevan yhtä selvässä yhteydessä mitattuihin AMH- ja FSH-pitoisuuksiin. Diagnoosiryhmittäin tuloksia

arvioitaessa on muistettava itse diagnoosin taustalla olevan sairauden ja tähän mahdollisesti kohdistuneiden toimenpiteiden tai hoidon vaikutus potilaiden AMH-pitoisuuksiin ja hoidon lopputuloksiin.

Suurimmassa osassa tapauksia hoitoon käytetty gonadotropiinimäärä on 1000-2000IU. Diagnoosiryhmittäin tarkasteltuna hoidossa käytetty gonadotropiinimäärä oli riippuvainen AMH- ja FSH-pitoisuuksista. Mitä matalampi AMH-pitoisuus ja mitä korkeampi FSH-pitoisuus, sitä suurempia gonadotropiinimääriä jouduttiin käyttämään. Stimulaation kestossa ei aivan selvää yhteyttä ollut. Kuitenkin ryhmässä anovulaatio huomattiin selvästi, että stimulaation kesto oli keskimääräistä pidempi mutta kuitenkin käytetty gonadotropiinimäärä keskimääräistä pienempi. Tämä selittyy osittain sillä, että PCO-potilailla AMH-taso on merkittävästi korkeampi ja IVF-hoitoon liittyy muita diagnoosiryhmiä suurempi hyperstimulaation vaara [14, 15]. Tämä mahdollinen hyperstimulaation riski pitää ottaa huomioon arvioidessa kyseisen ryhmän lopputuloksia IVF-hoidon aikana. Tässä tutkimuksessa ei ole eroteltu mahdollisia hyperstimulaatiotapauksia tai tapauksia joissa tämän riski on ollut olemassa. Huolimatta matalammasta gonadotropiinimäärästä, saadut follikkelilukumäärät ovat keskiarvoltaan paljon korkeammat muihin ryhmiin verrattuna, AMH-pitoisuuden eron ollessa suhteellisen pieni. Follikkeleiden lukumäärät on tämänkin vuoksi jätetty pois Taulukoista 1 ja 2 näiden ollessa epätarkka hoitovasteen muuttuja.

Lopputuloksia arvioitaessa huomaa, että suurimmassa osassa ryhmistä tulosjakauma näyttää suhteellisen samankaltaisilta. Tästä lähinnä ryhmä anovulaatio poikkeaa kaavasta selvästi. Tässä ryhmässä AMH-pitoisuus oli usein varsin korkea keskiarvoihin nähden. Tässä ryhmässä niiden hoitojaksojen osuus, joissa ei päästy ollenkaan alkion siirtoon oli suurempi kuin missään muussa ryhmässä. Kahden potilaan hoitoindikaationa oli fertiliteetin säilyttäminen malignin sairauden hoidon jälkeiselle ajalle, jolloin tavoitteena ei ollut päätyä alkion siirtoon kyseisen hoitojakson aikana. Erillistä diagnoosiryhmää näille ei kuitenkaan ole tehty arvioitavaksi.

### 4.3 Matalan AMH-pitoisuuden potilaat

Mittaamattoman matala AMH-taso todettiin 10 potilaalla (3% kaikista). Tämän ryhmän potilaiden keski-ikä oli  $36,4 \pm 3,2$  vuotta, eli keskimääräistä korkeampi. FSH-pitoisuuksien vaihteluväli näiden potilaiden osalta oli varsin suuri, 2,5-24,5 IU/l. Saatujen follikkeleiden, munasolujen ja alkioiden lukumäärien osalta voidaan todeta näiden olevan selvästi tutkimuksen keskiarvoa matalammat (suluissa kaikkien potilaiden keskiarvo), follikkelit 8,1 (17,7) kpl, munasolut 2,7 (9,9) kpl, hyvänlaatuiset alkiot 1,1 (3,5) sekä pakastetut alkiot 0,3 (2,8) kpl. Gonadotropiinimäärä suhteutettuna näihin oli puolestaan selvästi keskiarvoa korkeampi, FSH/follikkeli 909 (212) IU/kpl, FSH/munasolu 1540 (411) IU/kpl, FSH/hyvänlaatuinen alkio 2547 (980) IU/kpl sekä FSH/pakastettu alkio 2717 (843). Vaikka näin pieni otos selvästi vaikuttaa tutkimustulosten luotettavuuteen, voidaan todeta matalan AMH-pitoisuuden ennustavan selvästi keskimääräistä huonompaa hoitovastetta suuremmista käytetyistä gonadotropiiniannoksista huolimatta. Lopputuloksen kuvaajasta (kuva 16) kuitenkin ilmenee selvä poikkeavuus muihin aikaisempiin verrattuna: yhdenkään matalan AMH-pitoisuuden potilaan IVF-hoito ei päätynyt synnytykseen.

### 4.4. Yhteenveto

AMH-arvot laskevat iän myötä ja FSH-arvot nousevat. Matala AMH-pitoisuus sekä korkea FSH-pitoisuus korreloivat IVF-hoidon huonoon ennusteeseen sekä suureen käytettyyn gonadotropiinimäärään. IVF-hoidon ennuste huononee potilaan iän noustessa. Vaikka hoidossa käytettävää gonadotropiinimäärää suurennetaan AMH-pitoisuuden olleessa matala, lopputuloksena oli siitä huolimatta pienempi määrä follikkeleita, munasoluja ja alkioita.

Diagnoosiryhmittäinkin tarkasteltuna AMH- ja FSH-pitoisuuden suhde hoidon lopputulokseen nähden näyttää pysyvän varsin samanlaisena. Mitä matalampi AMH-pitoisuus ja/tai mitä korkeampi FSH-pitoisuus, sitä huonompi oli hoidon lopputulos ja sitä enemmän hoidossa kului gonadotropiinia. Kuitenkaan suhde



AMH- ja FSH-pitoisuuksien ja hoidon lopputulosten välillä ei ole aivan yhtä selvä kuin ikäryhmiä tarkasteltaessa. Tämän perusteella myös potilaan diagnoosi näyttää vaikuttavan hoitovasteeseen.

Ryhmä, joka koostui potilaista, joiden AMH-pitoisuus oli alle mitattavan arvon, selvästi osoittaa matalan AMH-pitoisuuden merkityksen IVF-hoidon ennustetta arvioitaessa. Yksikään tämän ryhmän hoidoista ei päätynyt synnytykseen. Matala AMH-pitoisuus siis on ehdottomasti otettava huomioon pariskuntien neuvonnassa, IVF-hoitoja suunniteltaessa ja siten tarkkaan harkita kenelle kannattaa hoitoa tarjota.

Hoidon lopputulos ei vaikuttaisi aivan yhtä selvästi korreloivan potilaiden AMH-pitoisuuksiin kuin yllä olevien mitattujen muuttujien avulla voisi kuvitella eikä mitatun AMH-pitoisuuden perusteella pystytä luotettavasti arvioimaan hoidon lopullista tulosta, eli päätyykö hoito lopulta synnytykseen vai ei.

## Lähteet

1. Lukaszuk K, Kunicki M, Liss J, Lukaszuk M, Jakiel G. Use of ovarian reserve parameters for predicting live births in women undergoing in vitro fertilization. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2013;168:173–7
2. Hattori Y, Sato T, Okada H, Saito C, Sugiura-Ogasawara M. Comparison of follicular fluid and serum anti-Mullerian hormone levels as predictors of the outcome of assisted reproductive treatment. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2013;169(2):252-6
3. Tiitinen A. Vaihdevuosioreet. *Aikakauskirja Duodecim* 2008;124(21):2479–80
4. Ginther OJ, Beg MA, Gastal EL, Gastal MO, Baerwald AR, Pierson RA. Systemic concentrations of hormones during the development of follicular waves in mares and women: a comparative study. 2005;130(3):379-88
5. MacNaughton J, Banah M, McCloud P, Hee J, Burger H. Age related changes in follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, oestradiol and immunoreactive inhibin in women of reproductive age. *Clinical Endocrinology* 1992;36(4):339-45
6. Hehenkamp WJ, Looman CW, Themmen AP, de Jong FH, te Velde ER, Broekmans FJ. Anti-Müllerian Hormone Levels in the Spontaneous Menstrual Cycle Do Not Show Substantial Fluctuation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006;91(10):4057-63
7. Piltonen T, Morin-Papunen L, Koivunen R, Perheentupa A, Ruokonen A, Tapanainen JS. Serum anti-Müllerian hormone levels remain high until late reproductive age and decrease during metformin therapy in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction* 2005;20(7):1820-6

8. Mehta B, Chimote M, Chimote N, Nath N, Chimote N. Follicular-fluid anti-Mullerian hormone (FF AMH) is a plausible biochemical indicator of functional viability of oocyte in conventional *in vitro* fertilization (IVF) cycles. Human Reproduction Science 2013;6(2):99-105
  
9. Hussain M, Cahill D, Akande V, Gordon U. Discrepancies between Antimullerian Hormone and Follicle Stimulating Hormone in Assisted Reproduction. Obstetrics and Gynecology International 2013;e-publication (viitattu 9.2.2015)
  
10. Kim J, Jee B, Suh C, Kim S. Preoperative serum anti-mullerian hormone level in women with ovarian endometrioma and mature cystic teratoma. Yonsei Medical Journal 2013;54(4):921-6
  
11. Streuli I, de Ziegler D, Gayet V, Santulli P, Bijaoui G, de Mouzon J, Chapron C. In women with endometriosis anti-Müllerian hormone levels are decreased only in those with previous endometrioma surgery. Human Reproduction 2012;27(11):3294-303
  
12. Grynnerup AG, Lindhard A, Sorensen S. Anti-Müllerian hormone levels in salpingectomized compared with nonsalpingectomized women with tubal factor infertility and women with unexplained infertility. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica 2013;92(11):1297-303
  
13. Rosenfield RL, Wroblewski K, Padmanabhan V, Littlejohn E, Mortensen M, Ehrmann DA. Antimüllerian hormone levels are independently related to ovarian hyperandrogenism and polycystic ovaries. Fertility and Sterility 2012;98(1):242-9
  
14. Zhong YP, Ying Y, Wu HT, Zhou CQ, Xu YW, Wang Q, Li J, Shen XT, Li J. Comparison of Endocrine Profile and In Vitro Fertilization Outcome in Patients with PCOS, Ovulatory PCO, or Normal Ovaries. International Journal of Endocrinology 2012; e-publication (viitattu 9.2.2015)

15. Swanton A, Storey L, McVeigh E, Child T. IVF outcome in women with PCOS, PCO and normal ovarian morphology. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2010;149(1):68-71